·论著·

血清25羟维生素D_3水平与糖尿病足创面愈合相关性的巢式病例对照研究

武云凤[1]，骆燕洪[1]，蒋平南[1]，吴旻[1，2]，杨嘉[1，2]，阳琰[1，2]，陈霞[3]，蔡玉兰[1，2，3*]

1.563006 贵州省遵义市，遵义医科大学第二附属医院内分泌科
2.563099 贵州省遵义市，遵义医科大学附属医院内分泌与代谢病科
3.550002 贵州省遵义市，贵州茅台医院内分泌科
*通信作者：蔡玉兰，副主任医师；E-mail：caiyulanuiui@163.com。

【摘要】 **背景** 糖尿病足（DF）是糖尿病患者严重的慢性并发症之一。我国糖尿病患者DF发病率高达15%，预后不佳，年截肢率高达22%，年死亡率高达11%，医疗费用高，极大地降低了患者的生活质量和预期寿命。维生素D在DF创面愈合中可能发挥积极作用，但目前尚缺乏足够的临床研究来证实这一效应。**目的** 探索血清25羟维生素（OH）D_3［25（OH）D_3］与DF创面愈合的相关性。**方法** 采用巢式病例对照研究方法，选择2020—2021年在遵义医科大学附属医院住院治疗的Wagner分级2~4级的DF患者为研究对象。患者出院后随访3个月，将DF创面仍未愈合者55例作为病例组。根据病例组患者的年龄、性别和Wagner分级进行1∶2匹配，获得DF创面在出院后3个月内愈合者110例作为对照组。患者在入院后，补充维生素D治疗前，抽取静脉血2 mL，用于检测血清25（OH）D_3水平。收集患者详细基线资料、生化及影像学指标：基本资料包括一般人口学特征（年龄、性别、居住地、受教育程度）、BMI、糖尿病病程及家族史、住院时间、生活习惯（饮酒、吸烟情况）、高血压病史及Wagner分级；生化指标包括25（OH）D_3、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）、红细胞沉降率（ESR）、C反应蛋白（CRP）；行核磁共振检查确定患者是否合并骨髓炎。采用Logistic回归分析探讨不同25（OH）D_3水平与DF创面愈合的关系。**结果** 病例组患者的糖尿病病程较对照组长（$P<0.001$），有糖尿病家族史比例低于对照组（$P=0.046$），血清25（OH）D_3水平低于对照组（$P<0.001$）；病例组和对照组患者吸烟情况比较，差异有统计学意义（$P<0.001$）。两组患者的年龄、性别、居住地、BMI、住院时间、受教育程度、饮酒情况、有高血压病史比例、Wagner分级、骨髓炎发生率、HbA_{1c}、ESR、CRP比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。在校正了年龄、性别、居住地、受教育程度、BMI、饮酒情况、吸烟情况、高血压病史、糖尿病家族史、糖尿病病程、住院时间、Wagner分级、骨髓炎、HbA_{1c}、ESR及CRP后，血清25（OH）D_3水平为20~<30 ng/mL、10~<20 ng/mL及<10 ng/mL的患者，其DF创面未愈合的风险分别是血清25（OH）D_3水平≥30 ng/mL患者的1.30倍（95%CI=1.12~1.63）、2.01倍（95%CI=1.55~2.80）及2.29倍（95%CI=1.66~3.92）。**结论** 血清25（OH）D_3水平<30 ng/mL是DF创面未愈合的独立危险因素。

【关键词】 25羟维生素D_3；糖尿病足；伤口愈合；配对病例对照研究

【中图分类号】 R 344.8 R 587.29 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0771

The Correlation between Serum 25（OH）D_3 Levels and Diabetic Foot Wound Healing：A Nested Case-control Study

WU Yunfeng[1]，*LUO Yanhong*[1]，*JIANG Pingnan*[1]，*WU Min*[1，2]，*YANG Jia*[1，2]，*YANG Yan*[1，2]，*CHEN Xia*[3]，*CAI Yulan*[1，2，3*]

1.Department of Endocrinology，the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University，Zunyi 563006，China
2.Department of Endocrinology and Metabolism，Affiliated Hospital of Zunyi Medical University，Zunyi 563099，China

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82260167，82060159）；贵州省科技计划项目（黔科合基础-ZK〔2022〕一般639）；遵义市科技计划项目（遵市科合HZ字〔2022〕279号）；遵义医科大学附属医院博士科研启动资金［院字（2021）6号］；遵义市联合基金项目（遵市科合HZ字（2022）332号）

引用本文：武云凤，骆燕洪，蒋平南，等.血清25羟维生素D_3水平与糖尿病足创面愈合相关性的巢式病例对照研究［J］.中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0771.［www.chinagp.net］

WU Y F，LUO Y H，JIANG P N，et al. The correlation between serum 25（OH）D_3 levels and diabetic foot wound healing：a nested case-control study［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

3.Department of Endocrinology，Kweichow Moutai Hospital，Zunyi 550002，China

*Corresponding author：CAI Yulan，Associate chief physician；E-mail：caiyulanuiui@163.com

【Abstract】 **Background** Diabetic foot（DF） is one of the most serious chronic complications in patients with diabetes. There is an incidence of DF of 15% in China，with a poor prognosis，an amputation rate of 22%，and a mortality rate of 11%，which greatly reduces the quality of life and life expectancy of patients with DF. DF wound healing may benefit from vitamin D，however，sufficient clinical studies are lacking to confirm this claim. **Objective** To explore the correlation between serum 25（OH）D_3 and DF wound healing. **Methods** A nested case-control study method was used to select DF patients with Wagner grading 2~4 who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University from 2020 to 2021. The patients were discharged from the hospital and followed up for 3 months，and 55 patients whose DF wounds still had not healed were selected as the case group. As the control group，110 patients whose DF wounds healed within 3 months of discharge were matched 1：2 according to their age，gender，and Wagner grade with the patients in the case group. In the early stages of treatment，2 mL of venous blood was obtained and serum 25（OH） D_3 levels were determined before vitamin D supplementation. Detailed basic data，biochemical and imaging indices of the patients were collected，including general demographics（age，gender，place of residence，education），BMI，diabetes duration and family history，hospitalization duration，lifestyle habits（alcohol consumption，smoking status），history of hypertension and Wagner classification. The biochemical parameters included 25（OH）D_3，glycosylated hemoglobin（HbA_{1c}），erythrocyte sedimentation rate（ESR），and C-reactive protein（CRP）. An MRI is performed to determine if the patient has a combined osteomyelitis. Logistic regression was used to analyze the relationship between different 25（OH）D_3 levels and DF wound healing. **Results** The duration of diabetes in the case group was longer than that in the control group （$P<0.001$），the proportion of patients with a family history of diabetes was less than that in the control group（$P=0.046$），and the serum 25（OH） D_3 levels was lower than that in the control group（$P<0.001$）； there was a statistically significant difference in the comparison of smoking status between the patients in the case group and the control group（$P<0.001$）. Comparison of age，gender，residence，BMI，length of hospital stay，education level，alcohol consumption，proportion of patients with a history of hypertension，Wagner grade，incidence of osteomyelitis，HbA_{1c}，ESR，and CRP between the two groups showed no statistically significant difference（$P>0.05$）. Once age，gender，place of residence，education，BMI，alcohol consumption，smoking，history of hypertension，family history of diabetes mellitus，diabetes duration，length of hospitalization，Wagner grade，osteomyelitis，HbA_{1c}，ESR，and CRP have corrected for，patients with serum 25（OH） D_3 levels of 20 to <30 ng/mL，10 to <20 ng/mL，and <10 ng/ mL，the risk of diabetic foot wound non-healing was 1.30 times（95%*CI*=1.12 to 1.63），2.01 times（95%*CI*=1.55 to 2.80）and 2.29 times（95%*CI*=1.66 to 3.92）higher than that of patients with serum 25（OH）D_3 levels ≥ 30 ng/mL，respectively. **Conclusion** 2serum 25（OH）D_3 levels <30 ng/mL is an independent risk factor for DF wound nonhealing.

【Key words】 25-dihydroxyvitamin D_3；Diabetic foot；Wound healing；Paired case-control study

糖尿病足（diabetic foot，DF）是糖尿病患者严重的慢性并发症之一，超过 15% 的糖尿病患者随病情进展继发 DF，年截肢率高达 22%，年死亡率高达 11%，医疗费用高，给患者、家庭及国家带来巨大负担[1]。ARMSTRONG 等[2]的研究提示，DF 的发生显著降低了患者的生活质量，增加了住院时长；在美国，每年有超过 7 万例患者因 DF 而截肢，超过 50% 的患者在截肢后 2 年内死亡，DF 相关死亡率高于大多数癌症。RASTOGI 等[3]在一项纳入 2 880 例患者的为期 14 年的多中心、前瞻性研究中，评估了神经性 DF 患者的截肢率和死亡率，发现每 3 例神经性 DF 患者中就有 1 例发生截肢，每 6 例中就有 1 例死亡。2021 年国际糖尿病联盟的最新数据显示，全球糖尿病患者达 5.37 亿，预计到 2030 年，该数据会增加到 6.43 亿[4]。随着糖尿病患病人数不断增加，DF 将给全球卫生系统带来更大的负担，并可能成为花费较多的糖尿病并发症之一[5]。因此，积极寻找影响 DF 创面愈合的因素，及时给予治疗，对降低 DF 相关截肢、死亡率和缓解 DF 带来的经济负担尤为重要。

维生素 D 是一种类固醇激素，对人体钙磷代谢及骨转换至关重要，还参与炎症反应、免疫功能和细胞周期的调节[6]。既往研究提示，与健康对照组相比，糖尿病患者血清中 25 羟维生素 D_3［25-hydroxyvitamin D_3，25（OH）D_3］水平降低，DF 患者较糖尿病患者血清 25（OH）D_3 水平更低[7]。临床研究表明，维生素 D 通过影响细胞增殖和重塑在创面愈合各阶段均扮演着重要角色。此外，维生素 D 还具有增强抗菌肽表达，帮助清除微生物，抑制促炎反应并增强抗炎反应等作用[8]。但目前缺乏关于血清 25（OH）D_3 水平与 DF 创面愈合的相关研究，故本研究纳入 165 例 DF 患者为研究对象，

探索血清 25（OH）D_3 与 DF 创面愈合的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用巢式病例对照研究方法，选择 2020—2021 年在遵义医科大学附属医院住院治疗的 Wagner 分级 2~4 级的 DF 患者，纳入标准：综合患者的临床表现和检验检查结果确诊为 DF；患者身体状况良好，可以承受清创操作全过程；患者和 / 或其家属对本研究知情同意；患者年龄≥ 18 岁。排除标准：合并免疫系统疾病；合并恶性肿瘤；患者身体状况差，合并严重心肺功能不全，无法耐受清创操作；在入院前 3 个月内服用过免疫抑制剂；有截肢史；患者和 / 或其家属不配合。患者出院后随访 3 个月，创面仍未愈合者 55 例为病例组，根据病例组患者的年龄、性别和 Wagner 分级匹配后，按照 1 ∶ 2 比例匹配后，获得创面愈合患者 110 例为对照组，共计纳入研究对象 165 例。本研究已获得患者及家属知情同意。

1.2 研究方法

患者确定入组后，采用制定的调查问卷，经由统一规范化培训过的研究人员对研究对象进行面对面调查，内容包括：居住地、受教育程度以及生活习惯（饮酒、吸烟情况），并在病历系统中收集患者的基线资料、生化指标及影像学指标。基线资料包括一般人口学特征（年龄、性别）、BMI、糖尿病病程及家族史、高血压病史及 Wagner 分级；生化指标包括 25（OH）D_3、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA_{1c}）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）；影像学指标包括行核磁共振检查确定患者是否合并骨髓炎。

1.3 相关定义及诊断标准

经常饮酒是指患者每周至少饮酒 1 次，持续 6 个月以上；经常吸烟是指患者每天至少吸烟 1 支，持续 6 个月以上。根据《中国糖尿病足防治指南（2019 版）（Ⅰ）》[9]，DF 定义：糖尿病患者踝关节以远皮肤及其深层组织的破坏，常合并感染和 / 或下肢不同程度的动脉闭塞，严重者累及肌肉和骨组织。Wagner 分级标准：0 级，皮肤完整，但存在足溃疡的危险因素；1 级，皮肤有浅表溃疡，尚未累及深部组织，无感染征象；2 级，皮肤深部溃疡，常合并软组织感染或多发性脓灶，但无肌腱和骨的损害；3 级，深部溃疡已累及肌肉、骨组织，并有深部脓肿及骨髓炎；4 级，发生局部足坏疽，通常合并神经病变；5 级，发生全足坏疽。

1.4 血清 25（OH）D_3 水平检测

患者入院后，补充维生素 D 治疗前抽取静脉血 2 mL，采用电化学发光法检测血清中 25（OH）D_3 的水平。根据检测结果的不同，分为 25（OH）D_3 ≥ 30 ng/mL、20~<30 ng/mL、10~<20 ng/mL、<10 ng/mL。

1.5 统计学分析

本研究数据均为双盲双人录入，应用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料采用 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用秩和检验。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析探讨血清 25（OH）D_3 与 DF 创面愈合的关系。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

病例组患者的糖尿病病程较对照组长（P<0.001），有糖尿病家族史比例少于对照组（P=0.046），25（OH）D_3 水平低于对照组（P<0.001）；病例组和对照组患者吸烟情况比较，差异有统计学意义（P<0.001）。两组患者的年龄、性别、居住地、BMI、住院时间、受教育程度、饮酒情况、高血压病史比例、Wagner 分级、骨髓炎发生率、HbA_{1c}、ESR、CRP 比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 血清 25（OH）D_3 对糖尿病足创面愈合的影响

在校正了年龄、性别、居住地、受教育程度、BMI、饮酒情况、吸烟情况、高血压病史、糖尿病家族史、糖尿病病程、住院时间、Wagner 分级、骨髓炎、HbA_{1c}、ESR 及 CRP 后，血清 25（OH）D_3 水平为 20~<30 ng/mL、10~<20 ng/mL 及 <10 ng/mL 的患者，其 DF 创面未愈合的风险分别是血清 25（OH）D_3 水平≥ 30 ng/mL 患者的 1.30 倍（95%CI=1.12~1.63）、2.01 倍（95%CI=1.55~2.80）及 2.29 倍（95%CI=1.66~3.92），见表 2。

3 讨论

DF 患者免疫力低下，创面感染率高且愈合缓慢。DF 治疗的目标是实现创面尽快愈合并防止创面感染和患者截肢甚至死亡，改善患者生活质量，降低 DF 患者的截肢率和死亡率[10]。维生素 D 在糖尿病的病程发展中起重要的调节作用，低水平的血清维生素 D 与胰岛素抵抗和 β 细胞功能受损相关，低水平血清维生素 D 的人群更容易罹患糖尿病[11-12]。研究发现，低水平的血清维生素 D 与 DF 的发生风险增加相关，且 DF 患者血清维生素 D 水平显著低于非 DF 患者[13-14]。研究表明，DF 创面愈合患者的血清 25（OH）D_3 水平是创面未愈合患者的 3 倍，高水平的血清 25（OH）D_3 是 DF 患者创面愈合的保护性因素[15]。PRIYANTO 等[16]的

表 1 病例组与对照组的基线资料、生化及影像学指标

Table 1 Basic data，biochemical，and imaging indices of the case group and control group

组别	例数	年龄（岁）	性别［例（%）］		居住地［例（%）］		BMI（kg/m^2）	糖尿病病程（年）	住院时间［M（P_{25}，P_{75}），d］
			男	女	城市	农村			
病例组	55	65.8±10.5	34（61.8）	21（38.2）	16（29.1）	39（70.9）	23.4±3.2	13.5±6.8	29（18，50）
对照组	110	65.2±9.7	70（63.6）	40（36.4）	31（28.2）	79（71.8）	23.5±3.3	10.8±7.1	30（17，55）
检验统计量值		0.46[a]	1.18[b]		0.38[b]		2.89[a]	4.66[a]	1.73
P 值		0.726	0.488		0.666		0.096	<0.001	0.540

组别	受教育程度［例（%）］				饮酒［例（%）］			吸烟［例（%）］			高血压病史［例（%）］		糖尿病家族史［例（%）］	
	小学及以下	初中	高中	大学及以上	从不	有时	经常	从不	有时	经常	无	有	无	有
病例组	16（29.0）	20（36.4）	9（16.4）	10（18.2）	26（47.3）	17（30.9）	12（21.8）	30（27.3）	3（2.7）	77（70.0）	37（67.3）	18（32.7）	39（70.9）	16（29.1）
对照组	33（30.0）	30（27.3）	20（18.2）	27（24.5）	55（50.0）	36（32.7）	19（17.3）	11（20.0）	19（34.5）	25（45.5）	72（65.5）	38（34.5）	73（66.4）	37（33.6）
检验统计量值	2.28[b]				0.28[b]			3.65[b]			2.54[b]		2.96[b]	
P 值	0.065				0.228			<0.001			0.059		0.046	

组别	Wagner 分级［例（%）］			骨髓炎［例（%）］		25(OH)D_3(ng/mL)	HbA_{1c}（%）	ESR（mm/1 h）	CRP［M（P_{25}，P_{75}），mg/L］
	2 级	3 级	4 级	无	有				
病例组	10（18.1）	25（45.5）	20（36.4）	28（50.9）	27（49.1）	18.5±3.9	8.1±1.9	59.5±26.3	11.4（4.8，35.6）
对照组	20（18.2）	53（48.2）	37（33.6）	58（52.7）	52（47.3）	28.6±3.4	8.2±2.5	61.2±19.4	11.6（4.9，36.6）
检验统计量值	0.15[b]			0.69[b]		4.28[a]	0.89[a]	1.28[a]	0.27
P 值	0.747			0.417		<0.001	0.224	0.183	0.622

注：[a] 为 t 值，[b] 为 χ^2 值，余检验统计量值为 Z 值；25（OH）D_3=25 羟维生素 D_3，HbA_{1c}= 糖化血红蛋白，ESR= 红细胞沉降率，CRP= C 反应蛋白。

表 2 血清 25（OH）D_3 对糖尿病足创面未愈合的影响

Table 2 Influencing analysis of serum 25（OH）D_3 levels for non-healing diabetic foot ulcer

25（OH）D_3 水平	OR（95% CI）			
	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
≥ 30 ng/mL	1.00	1.00	1.00	1.00
20~<30 ng/mL	1.35（1.10~1.46）	1.32（1.08~1.55）	1.33（1.16~1.78）	1.30（1.12~1.63）
10~<20 ng/mL	2.29（1.51~3.08）	2.11（1.39~2.96）	2.08（1.34~2.90）	2.01（1.55~2.80）
<10 ng/mL	3.12（3.06~4.08）	2.19（1.66~3.27）	2.15（1.55~3.78）	2.29（1.66~3.92）
$P_{趋势}$值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：模型 1 未校正其他因素；模型 2 校正了年龄、性别、居住地、受教育程度；模型 3 校正了模型 2+BMI、饮酒史、吸烟史、高血压病史、糖尿病家族史、糖尿病病程、住院时间；模型 4：校正了模型 2+ 模型 3+Wagner 分级、骨髓炎、HbA_{1c}、ESR、CRP。

回顾性调查分析发现，血清 25（OH）D_3<10 ng/mL 的 DF 患者，其创面未愈合的风险明显高于血清 25（OH）D_3 水平 ≥ 10 ng/mL 的患者。研究者建议，血清 25（OH）D_3 水平 <10 ng/mL 作为 DF 患者发生不利免疫学改变的 临界值[13]。本研究提示，调整年龄、性别、居住地、受教育程度、BMI、饮酒情况、吸烟情况、高血压病史、糖尿病家族史、糖尿病病程、住院时间、Wagner 分级、骨髓炎、糖尿病神经病变等危险因素后，低水平血清 25（OH）D_3 仍是 DF 创面未愈合的独立危险因素。DF 患者血清 25（OH）D_3 为 20~<30 ng/mL、10~<20 ng/mL 及 <10 ng/mL 的 DF 患者未愈合的风险分别是血清 25（OH）D_3 水平 ≥ 30 ng/mL DF 患者的 1.30 倍（95%CI=1.12~1.63）、2.01 倍（95%CI=1.55~2.80）及 2.29 倍（95%CI=1.66~3.92）。WANG 等[17] 的研究发现，维生素 D 是 DF 的独立保护因子，补充维生素 D 可能有利于预防 DF 和改善预后。与血清维生素 D 水平正常的受试者相比，维生素 D<15 ng/mL 的受试者在 4 年随访期间发生高血压事件的风险增加 3~6 倍，提示维生素 D 对于血管功能具有重要调节作用[18]。此外，维生素 D 已被建议作为免疫激动剂，补充维生素 D 可以对抗炎性因子诱导的细胞凋亡，抑制 DF 患者的炎症反应、减少氧化应激从而发挥抗炎作用[19]。因此，针对血清维生素 D 不足或缺乏的 DF 患者，适量补充维生素 D 可能促进 DF 创面愈合，缩短创面愈合所需时间。

DF 的发生常影响糖尿病患者的一生，年龄是并发症易感性的重要决定因素。多项研究数据表明，DF 及

相关并发症（DF、DF 合并感染和截肢）的发生率随着糖尿病患者病程和年龄的增加而升高[20-21]。本研究中，DF 患者的平均年龄为 65.6 岁，糖尿病病程为 11.6 年，与既往研究结果一致。吸烟是糖尿病重要的可改变风险因素之一，研究结果显示，与不吸烟患者相比，随着吸烟量、吸烟年限的增加，糖尿病患者血糖控制率逐渐下降（$P<0.01$）[22]。本研究中病例组和对照组患者吸烟情况有明显差异（$P<0.001$），提示吸烟不利于 DF 创面愈合。已有研究发现，男性的糖尿病发（患）病率以及相关并发症（坏疽、截肢）的发生风险更高[23]。本研究结果显示，DF 患者中男性所占比例较大（63.0%），与既往研究结果一致。

PRIYANTO 等[16]的研究提示，血清 25（OH）D_3 水平越低，DF 创面未愈合的风险越高。在中国人群中，31.6% 的 DF 患者存在维生素 D 缺乏，42.2% 的 DF 患者存在维生素 D 不足。多变量调整后，维生素 D 仍然与 DF 患者的全因死亡率和截肢率增加独立相关[24]。HALSCHOU-JENSEN 等[25]发现，在 DF 患者中，与低剂量维生素 D（20 μg/d）补充相比，高剂量维生素 D（170 μg/d）补充可有效促进慢性 DF 创面愈合。其机制可能与维生素 D 抑制 T 细胞辅助 1 型细胞因子干扰素 γ 和白介素 2 的分泌，同时刺激 Th2 细胞因子的产生，促进创面愈合相关[26]。也可能与创面中维生素 D 受体表达增加有关[27]。具体机制还有待进一步研究。

综上所述，本研究分析了血清 25（OH）D_3 水平与 DF 创面愈合之间的关系，在调整了潜在的混杂因素（包括年龄、性别、居住地、受教育程度及 BMI 等）后，低水平血清 25（OH）D_3 是 DF 患者创面未愈合的独立危险因素。因此，检测 DF 患者血清维生素 D 水平，并及时给予补充，可能有助于 DF 患者创面的早期愈合。但本研究样本量较小，仍需设计严谨的大型前瞻性队列研究来加以验证。

作者贡献：武云凤、骆燕洪、蒋平南、陈霞负责病例资料及数据收集；蒋平南、吴旻、杨嘉负责数据整理及统计分析；武云凤、骆燕洪负责文章初稿撰写；阳琰负责文章质量控制；蔡玉兰对本研究进行规划和执行监督。所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

蔡玉兰：https://orcid.org/0000-0002-2181-2492

参考文献

[1] RAYMAN G，VAS P，DHATARIYA K，et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes（IWGDF 2019 update）[J]. Diabetes Metab Res Rev，2020，36（Suppl 1）：e3283. DOI：10.1002/dmrr.3283.

[2] ARMSTRONG D G，SWERDLOW M A，ARMSTRONG A A，et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer[J]. J Foot Ankle Res，2020，13（1）：16. DOI：10.1186/s13047-020-00383-2.

[3] RASTOGI A，GOYAL G，KESAVAN R，et al. Long term outcomes after incident diabetic foot ulcer：multicenter large cohort prospective study （EDI-FOCUS investigators） epidemiology of diabetic foot complications study：epidemiology of diabetic foot complications study[J]. Diabetes Res Clin Pract，2020，162：108113. DOI：10.1016/j.diabres.2020.108113.

[4] FERNANDO M E，HORSLEY M，JONES S，et al. Australian guideline on offloading treatment for foot ulcers：part of the 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease[J]. J Foot Ankle Res，2022，15（1）：31. DOI：10.1186/s13047-022-00538-3.

[5] SEN C K. Human wounds and its burden：an updated compendium of estimates[J]. Adv Wound Care，2019，8（2）：39-48. DOI：10.1089/wound.2019.0946.

[6] 郑羽旋，魏迅，张乐文，等. 维生素 D 与糖尿病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志，2023，31（6）：472-475. DOI：10.3969/j.issn.1006-6187.2022.06.014.

[7] ZUBAIR M，AHMAD J. Meta-analysis for assessing the healing process of ulcers among diabetic patients：cases of HbA_{1c}，lipid，S. Creatinine，Adiponectin，Cat D，HSP70，HSP47，25-hydroxy vitamin D[J]. Diabetes Metab Syndr，2019，13（1）：810-814. DOI：10.1016/j.dsx.2018.12.004.

[8] KURIAN S J，MIRAJ S S，BENSON R，et al. Vitamin D supplementation in diabetic foot ulcers：a current perspective[J]. Curr Diabetes Rev，2021，17（4）：512-521. DOI：10.2174/1573399816999201012195735.

[9] 中华医学会糖尿病学分会，中华医学会感染病学分会，中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南（2019 版）（Ⅰ）[J]. 中华糖尿病杂志，2019，11（2）：92-108. DOI：10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004.

[10] YANG L，RONG G C，WU Q N. Diabetic foot ulcer：challenges and future[J]. World J Diabetes，2022，13（12）：1014-1034. DOI：10.4239/wjd.v13.i12.1014.

[11] 何玉敏，刘军，孙晓敏. 维生素 D 干预 2 型糖尿病机制研究现状[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37（14）：1902-1906. DOI：10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.14.033.

[12] INFANTE M，RICORDI C，SANCHEZ J，et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes[J]. Nutrients，2019，11（9）：2185. DOI：10.3390/nu11092185.

[13] TANG W W，CHEN L H，MA W X，et al. Association between vitamin D status and diabetic foot in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig，2022，13（7）：1213-1221. DOI：10.1111/jdi.13776.

[14] DAI J Z，JIANG C Y，CHEN H，et al. Vitamin D and diabetic foot ulcer：a systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Diabetes，2019，9（1）：8. DOI：10.1038/s41387-019-0078-9.

[15] 章鑫煦，傅菁岚，刘镇宇. 维生素 D 治疗糖尿病足溃疡的效果[J]. 吉林医学，2023，44（10）：2872-2876. DOI：10.3969/j.issn.1004-0412.2023.10.058.



［16］PRIYANTO M H，LEGIAWATI L，SALDI S R F，et al. Comparison of vitamin D levels in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcers：an analytical observational study in Jakarta，Indonesia［J］. Int Wound J，2023，20（6）：2028-2036. DOI：10.1111/iwj.14066.

［17］WANG F L，ZHOU L Y，ZHU D，et al. A retrospective analysis of the relationship between 25-OH-vitamin D and diabetic foot ulcer［J］. Diabetes Metab Syndr Obes，2022，15：1347-1355. DOI：10.2147/DMSO.S358170.

［18］SEN A，VINCENT V，THAKKAR H，et al. Beneficial role of vitamin D on endothelial progenitor cells（EPCs） in cardiovascular diseases［J］. J Lipid Atheroscler，2022，11（3）：229-249. DOI：10.12997/jla.2022.11.3.229.

［19］王少婷，吴佩佩，王振竞，等 . 补充维生素 D 对糖尿病足溃疡患者创面愈合、糖代谢、炎症及氧化应激的影响［J］. 中国医院用药评价与分析，2020，20（8）：940-944. DOI：10.14009/j.issn.1672-2124.2020.08.012.

［20］STANCU B，ILYÉS T，FARCAS M，et al. Diabetic foot complications：a retrospective cohort study［J］. Int J Environ Res Public Health，2022，20（1）：187. DOI：10.3390/ijerph20010187.

［21］JALILIAN M，AHMADI SARBARZEH P，OUBARI S. Factors related to severity of diabetic foot ulcer：a systematic review［J］. Diabetes Metab Syndr Obes，2020，13：1835-1842. DOI：10.2147/DMSO.S256243.

［22］顾淑君，周正元，张秋伊 . 吸烟、戒烟行为与 2 型糖尿病患者血糖控制的关联性研究［J］. 中国慢性病预防与控制，2020，28（8）：578-582. DOI：10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2020.08.006.

［23］SHAQRAN T M，ALQAHTANI S N，ALHALAFI A F，et al. Knowledge，attitude，and practices related to foot care among diabetic patients in tabuk city，Saudi Arabia［J］. Cureus，2023，15（11）：e48473. DOI：10.7759/cureus.48473.

［24］TANG W W，CHEN L H，MA W X，et al. Association of vitamin D status with all-cause mortality and outcomes among Chinese individuals with diabetic foot ulcers［J］. J Diabetes Investig，2023，14（1）：122-131. DOI：10.1111/jdi.13917.

［25］HALSCHOU-JENSEN P M，SAUER J，BOUCHELOUCHE P，et al. Improved healing of diabetic foot ulcers after high-dose vitamin D：a randomized double-blinded clinical trial［J］. Int J Low Extrem Wounds，2023，22（3）：466-474. DOI：10.1177/15347346211020268.

［26］赖兰敏，彭桉平，陈曲波 . 1，25 二羟维生素 D_3 的免疫调节及其在自身免疫性疾病中的研究进展［J］. 中国免疫学杂志，2019，35（17）：2169-2173. DOI：10.3969/j.issn.1000-484X.2019.17.024.

［27］TANG Y，HUANG Y X，LUO L，et al. Level of 25-hydroxyvitamin D and vitamin D receptor in diabetic foot ulcer and factor associated with diabetic foot ulcers［J］. Diabetol Metab Syndr，2023，15（1）：30. DOI：10.1186/s13098-023-01002-3.

（收稿日期：2023-09-25；修回日期：2024-01-08）

（本文编辑：赵跃翠）